Aus der Universitäts-Frauenklinik Mainz
(Direktor: Prof. Dr. V. Friedberg)

Dynamische Morphologie des endometrialen Stroma

(Eine karyometrische Studie vom 4. Fetalmonat bis zum 11. Lebensjahr) *

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Klaus Meinen
aus Linz/Rhein

Mainz 1970

* Mit freundlicher Unterstützung der DFG

1972

Aus der Universitäts-Frauenklinik Mainz
(Direktor : Professor Dr. V. Friedberg)

Dynamische Morphologie des endometrialen Stroma

(Eine karyometrische Studie vom 4.Fetalmonat bis zum 11. Lebensjahr) [x]

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät der
Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Klaus Meinen
aus Linz/Rh

Mainz 1970

---

[x] Mit freundlicher Unterstützung der DFG

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan : Professor Dr.Dr. W. Ketterl

Referat : Professor Dr. H.-D. Hiersche

Korreferat : Professor Dr. V. Friedberg

Tag der mündlichen Prüfung : 7.1.1972

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

2. Material

   I. Gruppierung
   II. Aufarbeitung

3. Meßmethode

   I. Direkte Karyometrie
   II. Indirekte Karyometrie
   III. Das TGZ-Gerät

4. Ergebnisse

5. Statistische Auswertung

   I. Varianzanalyse
   II. Tukey-Test
   III. Gruppenmittelwerte, $S_{\bar{x}}$,
   Individualmittelwerte, S_{x_I}, S_{x_G}, S_{x_M},
   Schiefe,
   Variationskoeffizient

6. Diskussion

7. Zusammenfassung

8. Literaturverzeichnis

Einleitung

"Messe alles, was meßbar ist und
mache das Nichtmeßbare meßbar"

(Galileo Galilei 1564 - 1642)

Nach der Entdeckung des Zellkernes wurde seine Bedeutung für die Zellfunktion schnell erkannt und funktionsabhängige Größenänderungen metrisch erfaßt. (KOLLINER, 1924; JAKOBJ, 1925; FREERKSEN, 1932; WERMEL et al., 1932; DHOM et al., 1958; SMOLLICH, 1966; WÜSTENFELD, 1967; HIERSCHE, 1969). Bei seinen variationsstatistischen Untersuchungen erforschte JAKOBJ (1925) Veränderungen des Zellplasmas und des Zellkernes und stellte an einem kleinen Material sein Gesetz vom rhythmischen Kernwachstum auf. Spätere statistische Überprüfungen seiner Ergebnisse und der anderer Autoren ergaben jedoch, daß dieses oder ähnliche Gesetze keine Allgemeingültigkeit haben. (BEAMS und KING, 1942).

Die formale Genese des schon von JAKOBJ (1948) (Zusammenfassung : KRANTZ, 1951) beschriebenen Arbeits- oder Leistungswachstums des Kernes ist einerseits durch Endomitose (GEITLER, 1953) andererseits durch ein Kernödem (BENNIGHOF, 1949/51) bedingt. Die Kerngrößenzunahme ist somit als Erregungszustand der Zelle zu sehen, während die Kernverkleinerung Ausdruck einer Funktionshemmung oder -stillstand ist (WITT, 1963). Die Kerngröße ist von vielen äußeren Faktoren, wie Geschlecht, Brunst, Ernährungszustand abhängig (Zusammenfassung : KRANTZ, 1951).

Bei einem einheitlichen Material, konstanter Fixierung und metrischer Aufarbeitung, wie in der vorliegenden Untersuchung, sind aber doch Aussagen über die Zellaktivität möglich und erlaubt. (TIETZE et al., 1969). Neue Untersuchungen von FEYRTER (1963) zeigen, daß das Stroma des Endometrium corporis einem weichen, retikulären Bindegewebe entspricht, aber als ein für den Uterus spezifisches retikuläres Bindegewebe zu werten ist, das neben Leukozyten, die aus dem Blut stammen, so gut wie alle zelligen Erscheinungsformen aufweist, die es zu erzeugen vermag. Die Dynamik des endometrialen Stroma während der Lebensphasen der erwachsenen Frau wurden von WITT (1963) gezeigt.

Karyometrische Studien von HIERSCHE (1969); TIETZE et al. (1969); INTHRAPHUVASAK (1969) zeigten, daß während der Fetal-, Neonatal- und Adolescentenperiode eine Dynamik der Drüsenzellen im Endometrium corporis uteri vorliegt. Weiterhin wurde von LAUB (1970) das fetale, neonatale und adolescente Endometrium corporis uteri histochemisch untersucht und dabei eine schwache histochemisch faßbare zeitabhängige Aktivität festgestellt.

Aufgabe dieser Untersuchung soll es sein, festzustellen, ob auch das fetale, neonatale und adolescente Stroma corporis uteri eine metrisch faßbare dynamische Morphologie aufweist.

M a t e r i a l

I. Gruppierung

Zur Untersuchung wurden nach scharfer Auslese nur die Uteri herangezogen, die keine postmortalen makro- und mikroskopischen Veränderungen aufwiesen.
So konnten die Kerngrößenmessungen an 36 Uteri von Feten mit einer Körperlänge von 24 bis 56 cm und an 30 Uteri von Kindern im Alter von 3 Tagen bis 11 Jahren durchgeführt werden. Um eine gleichartige Fixierung zu erreichen, wurde das Material sofort nach der Präparation in 10%iges Formalin gebracht und so an uns verschickt.

Dieses große Material von 66 Uteri wurde uns von den Direktoren +) mehrerer Frauenkliniken, Pathologischer und Gerichtsmedizinischer Institute und ihren Mitarbeitern zur Verfügung gestellt.

+) Wir danken für die Unterstützung :
Herrn Prof. Dr. BECKER, Pathologisches Institut der Städt. Krankenanstalten Karlsruhe jetzt Freie Universität Berlin; Prof. Dr. BREDT, Pathologisches Institut der Universität Mainz; Prof. Dr. DHOM, Pathologisches Institut der Universität des Saarlandes; Prof. Dr. DIEZEL, Pathologisches Institut der Städt.Krankenanstalten Pforzheim; Prof.Dr. DÖRR, Pathologisches Institut der Universität Heidelberg; Prof. Dr. DOTZAUER, Gerichtsmedizinisches Institut der Universität Köln; Prof. Dr. FRIEDBERG, Frauenklinik der Universität Mainz; Prof. Dr. GERCHOW, Gerichtsmedizinisches Institut der Universität Frankfurt; Prof. Dr. HELBIG, Frauenklinik der

Universität Halle; Prof. Dr. JANSSEN,Gerichtsmedizinisches Institut der Universität Hamburg; Prof. Dr. LENNERT, Pathologisches Institut der Universität Kiel; Prof. Dr. MÜLLER, Gerichtsmedizinisches Institut der Universität Heidelberg; Prof. Dr. MÜLLER, Pathologisches Institut der Universität Erlangen; Prof. Dr. ROTTER, Pathologisches Institut der Universität Frankfurt; Prof. Dr. SCHALLOCK, Pathologisches Institut des Klinikum II Mannheim der Universität Heidelberg; Prof. Dr. SCHOPPER, Pathologisches Institut der Städt. Krankenanstalten Darmstadt; Prof. Dr. SZONTAGH, Frauenklinik der Universität Szeged (Ungarn); Prof. Dr. ZOLLINGER, Pathologisches Institut der Universität Freiburg, jetzt Basel (Schweiz).

Als Parameter für die Gruppierung wählten wir das Lebensalter der Feten und Kinder, wobei dies bei den letzteren leicht anzugeben war. Die Bestimmung des Fetalalters gestaltete sich dagegen schwieriger, da einmal der Konzeptionstermin unbekannt, zum anderen die Angabe über die letzte Periode unsicher war. Wir bezogen daher das Fetalalter auf die Scheitel-Fersenlänge entsprechend den Angaben von AREY (1949).

Die 66 Uteri von Feten des 4. Lunarmonats und Kindern bis 11 Jahren wurden in 11 Gruppen zu je 6 Individuen eingeteilt. Die Gruppen wurden jeweils einer Altersperiode zugeordnet.

a) Fetalperiode

Da die Scheitel-Fersenlänge als indirektes, weitgehend exaktes Maß für die intrauterinen Lebensphasen angesehen werden kann (Zusammenfassung : AREY, 1949), und der Uterus in diesem Entwicklungsabschnitt rasch folgende, morphologisch faßbare Veränderungen zeigt (PHILIPP, 1938; LUKSCH und REISENAUER, 1966; MANDAUSOVA : Zusammenfassung HIERSCHE, 1969), wählten wir für diese Periode eine recht enge Unterteilung in 5 Gruppen :

Gruppe 0 : Feten mit $\leq$ 30 cm Körperlänge (vor und um den 6. Lunarmonat)

Gruppe I : Feten von 31 bis 35 cm Körperlänge (um den 7. Lunarmonat)

Gruppe II : Feten von 36 bis 40 cm Körperlänge (um den 8. Lunarmonat)

Gruppe III : Feten von 41 bis 45 cm Körperlänge (um den 9. Lunarmonat)

Gruppe IV : Feten von 46 bis 50 cm Körperlänge (um den 10. Lunarmonat)

Um festzustellen, ob die gegenüber Gruppe IV vergrößerte Körperlänge der sicher reifen bzw. übertragenen Feten (Zusammenfassung : PODLESCHKA, 1966) mit einer morphologischen Veränderung im endometrialen Stroma verbunden ist, wurde zusätzlich noch eine weitere Gruppe gebildet :

Gruppe V : Feten mit einer Körperlänge > 51 cm.

b) Neugeborenenperiode

In der Neugeborenenperiode findet eine makroskopisch und mikroskopisch faßbare Umbildung des Uterus statt, die spätestens nach 20 Tagen abgeschlossen ist (PHILIPP, 1938; SJÖVALL, 1938). In der Gruppe VI sind daher Reifgeborene erfaßt, die zwischen dem 3. und 21. Lebenstag starben :

Gruppe VI : Kinder im Alter von 3 bis 21 Tagen

c) Säuglings- und Kindheitsperiode

An die Neugeborenenperiode schließt sich eine Ruheperiode der kindlichen Genitalorgane an (PETER und VESELY, 1966). In Anlehnung an allometrische, histochemische und karyometrische Studien von HIERSCHE (1969) unterteilten wir diesen Lebensabschnitt in 3 Gruppen :

Gruppe VII : Kinder im Alter von 22 Tagen bis 6 Monaten

Gruppe VIII: Kinder im Alter von>6 bis 12 Monaten

Gruppe IX : Kinder im Alter von>1 bis 7 Jahren

d) Periode des geschlechtlichen Reifens

Bei der Bildung der letzten Gruppe, die Kinder vom 8. bis 11. Lebensjahr erfaßt, stützten wir uns auf Ergebnisse von DICZFALUSY und LAURITZEN (1959); DICZFALUSY (1961), die zeigten, daß der Östrogentiter im Blut ab dem Alter von 8 Jahren ansteigt und auf Ergebnisse von LUKSCH, MANDAUSOVA und REISENAUER (1966), nach denen eine erneute

Uterusdifferenzierung in der Prämenarche um das 8. Lebensjahr beginnt :

Gruppe X : Kinder im Alter von 8 bis 11 Jahren

II. Aufarbeitung

Voraussetzung karyometrischer Studien ist eine einheitliche Aufarbeitung des Materials (EULIG und MOND, 1952/53; FEDERLIN und KÖSTER, 1954; WÜSTENFELD, 1955, 1956 a,b, 1957).

WÜSTENFELD (1957) konnte zeigen, daß präparatorische Faktoren die Kerngröße im histologischen Präparat wesentlich beeinflussen :

1. Abstand zwischen Tod und Fixierungsbeginn
2. Fixierungsmittel und -dauer
3. Temperatur, Fixierungsmittel und Medien der Nachbehandlung
4. Färbung

Er fand, daß bei Formolfixierung die konstanteste, von Temperatur und Fixierungsbeginn weitgehend unabhängige Kernschrumpfung auftrat. Aufgrund dieser Ergebnisse, sowie der Asservierung und des Transportes, wurde unser Material einheitlich mit 10%igem Formalin fixiert und versandt. Unter konstanten Bedingungen wurden die langzeitfixierten Präparate anschließend in Paraffin eingebettet, geschnitten und gefärbt. Als Färbemittel benutzten wir einheitlich Hämatoxilin-Eosin.

Während WITT (1961); WÜSTENFELD (1968) u.a. mit Schnitten

von ca. 7 bis 10 μ Dicke arbeiteten, entschlossen wir uns für Dickschnitte von etwa 30 μ. Bei Untersuchungen in Präparatmitte konnten Messungen von Kernkalotten, die das Ergebnis beeinflußt hätten, vermieden werden (HIERSCHE, 1969; TIETZE et al. 1969, 1970).

Meßmethode

Um Zellkerne zu vermessen kann man sich zweier verschiedener Methoden bedienen :

1. Direkte Karyometrie

Hierbei wird mit dem Okularschraubenmikrometer der Durchmesser (2r) des Kernes bestimmt und dann nach der Formel $V = \frac{4}{3} r^3$ das Kernvolumen berechnet. Da aber bei den meisten Zellkernen der Umriß nicht als geometrische Kreisfläche erscheint, sondern als Ellipse, wird das Volumen aus dem längsten Durchmesser und dem senkrecht zu ihm stehenden kürzesten Durchmesser nach der Formel $V = \frac{4}{3} ab^2$ berechnet. Diese Meßmethode wurde von JAKOBJ (1925) eingeführt.

2. Indirekte Karyometrie

Nach Zeichnen oder Photographieren des Kernumfanges wird die Kerngröße durch Achsenvermessung oder Planimetrie bestimmt. Das Volumen kann nach drei Methoden berechnet werden :

a) $V = \frac{4}{3} \frac{(F)^3}{r}$ (VOSS, 1928, 1951/1952)

b) Unter Berücksichtigung der Äquator- und Polkrümmung. Die Formel ist abgeleitet aus der Achseninhalts- und Flächenformel :

$$V = \frac{0{,}8488 \cdot F^2}{b}$$

V = errechnetes Volumen
F = planimetrierte Fläche
b = größter Durchmesser

c) nach integrierten Flächen :

$$V = \frac{2}{3} F.c$$

c = Kerndicke (ermittelt durch stufenweises Einstellen und Zeichnen der Kerne vom oberen zum unteren Pol im Abstand von 2,5 µ)

Wir bedienten uns der indirekten Methode, wobei wir mit Hilfe des Abbe'schen Zeichenspiegels Zellkernumfänge in Präpariermitte in einer Vergrößerung von 1 : 2 100 projezierten und zeichneten. Bei jedem der 66 Präparate wurden 400 Kerne gezeichnet und ausgewertet. Der größte Kernumfang wurde durch Spielen mit der Mikrometerschraube genau eingestellt; dies wäre bei der photographischen Methode, die zeitsparender ist, nicht möglich gewesen.

Die genannten Verfahren haben den Nachteil, daß aus zeitlichen Gründen nur ein kleines Untersuchungsmaterial ausgewertet werden kann. Dadurch ergeben sich die bekannten Fehler der "kleinen Zahl".

Dieser Nachteil wird durch das TGZ-Gerät beseitigt.

Es wurde zur Messung anorganischer Partikel von ENDTER und GEBAUER konstruiert, hat sich dann aber auch bei der Karyometrie bewährt (WITT, 1961, 1962; KOEPPEN, 1963; STÖBER et al., 1962).

Abb. 1 TGZ-Gerät der Firma Carl Zeiss (Werkfoto Zeiss)

Das TGZ arbeitet halbautomatisch und zwar wird durch eine Irisblende, die mit der Hand kontinuierlich zwischen den Grenzen 1,21 und 27,71 mm verändert werden kann, ein von einer unter der Blende angebrachten Lichtquelle ausgehender Lichtstrahl auf die Ebene einer Plexiglasscheibe projeziert, so daß hier ein kreisrunder in seiner Größe veränderlicher Lichtfleck entsteht.

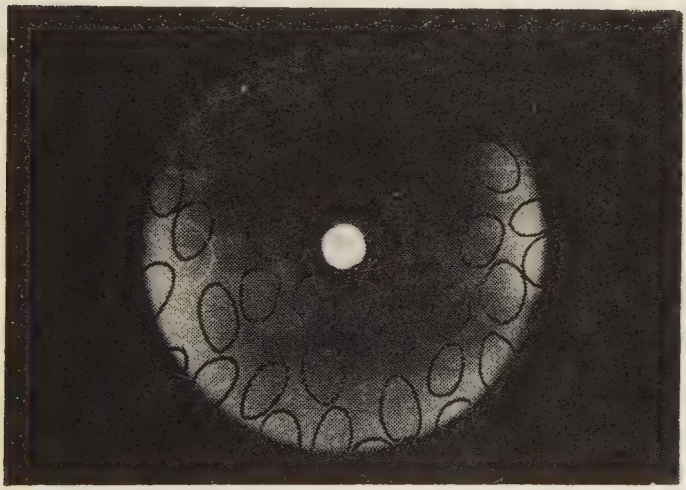

Abb. 2 Darstellung des Abgleiches zwischen Kern- und Iris-Durchmesser

Über den Lichtfleck wird ein transparentes Blatt mit den gezeichneten Kernumfängen gelegt und ein Flächenabgleich zwischen gezeichneter Kernfläche und projiziertem Licht-

fleck vorgenommen (siehe Abb. 2). Nach einer gewissen Einarbeitungszeit gelingt dies zuverlässig (TIETZE et al., 1969). Die verschiedenen Durchmesser der Irisblende sind über einen Kollektor 48 Telefonzählwerken zugeordnet; durch eine besondere Relaisschaltung wurde erreicht, daß sie lückenlos aneinanderschließen. Überschneidungen kommen nur zu weniger als 1% vor. Ist die Größe des Lichtflecks der Kerngröße angeglichen, löst man mit dem Fußschalter das Zählwerk aus. Das Gerät ordnet dann selbstständig die eingestellte Größe einem Meßbereich zu und registriert auf einem Sammelzählwerk die Kernmessung. Dieser Meßvorgang ist verbunden mit einer Markierung der registrierten Kernfläche, wobei durch Stanzung mit einem Markierhammer Doppelmessungen vermieden werden.
Die Umrechnung der ermittelten eindimensionalen Realwerte in Volumina führt zu einer Potenzierung des Meßfehlers. In neueren karyometrischen Studien wird daher auf diese Umrechnung verzichtet. Bei gruppenvergleichenden Studien hat sich die Beibehaltung der Einheit - in unserem Fall der TGZ-Werte - am besten bewährt. Eine Pseudogenauigkeit entfällt.

Bei der Einstellung des Gerätes kann man zwischen aequidistanter und logarithmischer Schrittbreite wählen und gemessene Kerndurchmesser in Summen- oder Verteilungskurven direkt erfassen. Wir wählten die Verteilungswerte bei aequidistantem Abstand.

Die Anzahl von 400 gemessenen Kernen ist zum Aufstellen der Summenkurven ausreichend (WITT, 1961; STÖBER et al., 1962; TIETZE et al., 1969). Diese Zahl entspricht nicht der von MONTGOMERY (1962) für anorganische Partikel geforderten Größe : er verlangte zum Aufstellen einer verläßlichen Summenkurve 1 000, zum Aufstellen einer Verteilungskurve 3 000

Kernmessungen, wobei jedoch zu beachten ist, daß er nicht glattrandige, längsovale bis kugelige, formbeständige Zellkerne auswertete, sondern polymorphe Teilchen.

Ergebnisse

Nach Zeichnen der jeweils 400 Kerne pro Individuum und Auswertung mit dem TGZ konnten wir folgende in Tab. 1 - 4 aufgeführte Werte ermitteln :

Tab. 1 - 4 :

1. Darstellung der Verteilungswerte (absolute Zählwerkablesungen) der TGZ-Kernklassen für die Gruppen O - X (NE = Nonius-Einheit).

TGZ-Wert / GRUPPE		VERTEILUNGSWERTE 3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
O	1		1	1	1	0	2	2	10	12	48	85	88	74	47	25	5	0	2	0	1										
	2								1	4	20	24	53	83	67	84	40	30	10	12	8	2	2								
	3						7	22	71	88	85	49	27	16	13	7	6	3	2												
	4								3	4	5	14	44	61	41	55	40	45	33	21	19	8	6	1							
	5								1	3	3	17	50	91	111	71	25	14	6	3	2	2	1								
	6						1	3	20	52	114	120	67	16	2	1	0	1	0	1											
I	1						2	4	42	110	115	69	38	11	5	3	0	1													
	2								1	22	73	135	100	36	17	10	4	1	1												
	3								1	3	18	71	88	108	66	23	13	6	3	0	0	1									
	4							1	2	12	39	68	82	75	61	25	17	8	5	4	1										
	5						1	0	2	0	11	22	57	78	82	61	50	16	10	6	2	0	0	1	0	0	0	0	1		
	6							3	8	25	45	76	80	74	45	24	13	5	1	1											
II	1										1	13	25	68	105	107	44	24	10	1	2										
	2										1	3	11	32	64	62	68	59	37	22	16	16	5	2	1						
	3							3	3	12	31	78	105	87	52	17	10	0	1												
	4								2	3	4	7	15	41	52	78	55	55	33	24	8	7	7	5	2						
	5							2	1	3	3	7	8	25	58	67	56	36	36	22	27	14	8	4	1	2	0	3	1		
	6										1	0	10	34	68	72	70	68	38	22	5	3	6	2							

TGZ-Wert / GRUPPE		VERTEILUNGSWERTE 3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
III	1											7	37	74	113	75	43	29	7	9	2	1	3								
	2											2	5	22	85	109	81	37	29	11	5	2	1	0	0	1					
	3										3	11	33	66	85	107	45	24	17	11	4										
	4								1	7	54	87	120	89	26	1	2	0	1												
	5										2	4	25	69	75	87	48	46	18	8	5	3									
	6											1	8	32	69	131	86	44	17	4	4	1	1	2							
IV	1								1	0	1	4	13	22	48	76	61	62	36	26	20	6	11	3	6	0	2				
	2										2	1	3	7	51	77	82	82	39	19	21	13	1	1	1						
	3											1	2	12	31	63	103	83	45	28	8	10	1	3							
	4											1	3	6	11	37	81	100	75	45	29	8	3	4	1						
	5													8	14	48	71	88	68	40	24	14	5	6	1	1					
	6											1	1	2	1	16	15	83	87	40	36	7	11	1	2	1					
V	1								1	0	4	17	52	88	86	53	36	10	8	5	5	0	1	1							
	2										2	2	7	7	33	44	70	59	55	56	20	16	16	7	6						
	3											2	6	16	40	67	45	63	59	40	19	14	2	1	2	4					
	4								2	2	7	17	26	48	87	74	57	32	15	17	5	5	3	3							
	5								2	5	6	11	8	24	32	50	59	53	41	37	18	24	19	7	1	1	1	1			
	6											2	2	10	34	101	89	62	67	21	10	10	4	3	1	3	1				

VERTEILUNGSWERTE

GRUPPE \ TGZ-Wert	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32
VI 1												3	17	63	102	91	64	27	15	7	5	4	2							
VI 2											2	9	30	81	98	104	40	25	4	1										
VI 3									9	10	28	48	69	75	57	29	48	9	8	3	6	1	0	1						
VI 4												2	2	18	29	67	88	77	58	28	15	6	3	2	0	1	0	1		
VI 5												1	17	55	109	87	77	36	10	4	4	1	1							
VI 6								2	2	3	17	35	66	85	94	51	32	10	0	1	1	0	1							
VII 1									6	20	80	132	102	46	6	7	1													
VII 2							1	2	25	65	70	127	75	27	5	1	2													
VII 3												3	5	45	67	85	98	40	38	9	9	3								
VII 4										6	28	69	88	85	81	26	12	0	1											
VII 5									3	22	73	145	83	50	18	5	0	0	1											
VII 6											1	12	60	144	118	67	17	0	0	0	1									
VIII 1							1	1	13	24	22	59	78	96	88	23	8	5	2	1										
VIII 2											2	31	87	93	110	63	18	3	1	0	0	1	0	0	1					
VIII 3									2	8	28	88	144	81	32	14	2													
VIII 4									1	10	13	49	101	67	72	40	28	12	4	2	1									
VIII 5										1	5	29	80	119	104	46	22	13	1	11	1									
VIII 6									16	17	23	57	74	92	78	38	2	2	1											

VERTEILUNGSWERTE

GRUPPE \ TGZ-Wert	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33
IX 1							1	2	11	64	122	118	43	18	11	3	2	3													
IX 2									2	41	101	134	89	22	7	3	0	1													
IX 3							1	2	5	54	109	117	85	16	7	2	1	1													
IX 4									1	4	44	78	121	78	40	15	9	2	5	0	1	0	1								
IX 5									1	50	86	188	77	14	3																
IX 6									3	8	37	111	130	70	27	3	6	4	1												
X 1							3	19	55	87	104	66	40	16	6	2	1	1													
X 2							1	15	55	133	86	64	15	10	5	3	2	0	1												
X 3												3	12	76	50	50	62	57	27	23	8	8	4	9	2	0	0	0	0	0	1
X 4									4	6	34	76	118	81	48	23	9	6	2	2											
X 5									4	15	68	134	72	25	14	18	14	3	1	1											
X 6										5	31	107	128	96	21	7	4	1													

2. Diese ermittelten Werte wurden als Verteilungskurven für die einzelnen Gruppen graphisch dargestellt.

Gruppe O

Die Verteilungskurven der sechs Individuen in dieser Gruppe liegen gestreut. Die maximalen Häufigkeiten liegen bei 9 NE, 10 NE, 12 NE, 14 NE, 16 NE, 16 NE.
Die individuellen Mittelwerte liegen bei
13,9 ± 1,99 NE, 16,1 ± 2,45 NE, 10,9 ± 2,15 NE, 16,2 ± 2,86 NE, 15,9 ± 1,8o NE, 11,5 ± 1,38 NE.
Der Gruppenmittelwert beträgt 14,1 ± 3,o7 NE.

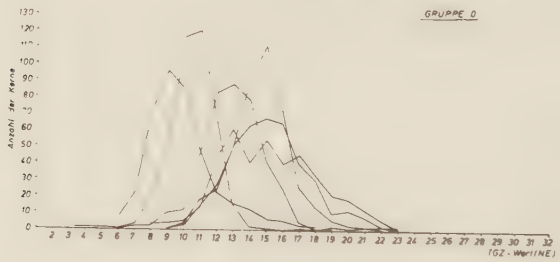

Abb. 3 Verteilungskurven der in Gruppe O zusammengefaßten Individuen.

Gruppe I

In dieser Gruppe liegen die Kurven enger zusammen. Die maximalen Häufigkeiten liegen bei 11 NE, 12 NE, 13 NE, 13 NE, 14 NE, 15 NE. Die individuellen Mittelwerte liegen bei 11,o ± 1,48 NE, 12,4 ± 1,45 NE, 13,7 ± 1,66 NE, 13,6 ± 2,o6 NE, 14,9 ± 2,17 NE, 13,o ± 1,98 NE. Der Gruppenmittelwert beträgt 13,14 ± 2,19 NE. Insgesamt zeigt diese

Gruppe ein einheitlicheres Bild als Gruppe O, an der Mittelwertkurve (siehe Abb. 14) kann man feststellen, daß die Kerngrößen abnehmen.

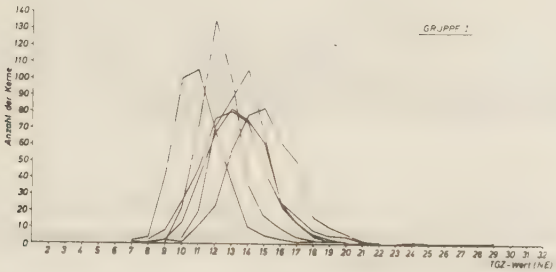

Abb. 4 Verteilungskurven der in Gruppe I zusammengefaßten Individuen

Gruppe II

Gruppe II zeigt ein einheitliches Kurvenbild. Die maximalen Häufigkeiten liegen bei 13 NE, 16 NE, 17 NE, 17 NE, 17 NE, 17 NE. Die individuellen Mittelwerte liegen bei 15,4 ± 1,57 NE, 17,1 ± 1,45 NE, 13,2 ± 1,66 NE, 17,7 ± 2,o6 NE, 18,3 ± 2,17 NE, 17,8 ± 1,99 NE.
Der Gruppenmittelwert beträgt 16,61 ± 2,9o NE.
Man kann bei dieser Gruppe eine Tendenz zur Kerngrößenzunahme feststellen.

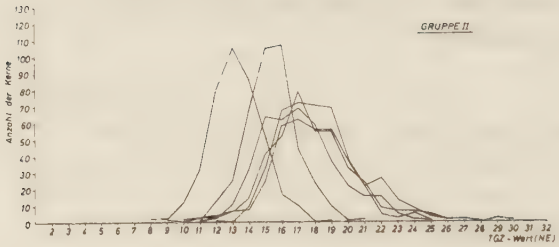

Abb. 5 Verteilungskurven der in Gruppe II zusammengefaßten Individuen

Gruppe III

Das Kurvenbild in dieser Gruppe ist gleichfalls einheitlich. Die maximalen Häufigkeiten liegen bei 14 NE, 16 NE, 17 NE, 17 NE, 17 NE, 17 NE.
Die individuellen Mittelwerte liegen bei 16,3 ± 1,82 NE, 17,5 ± 5,51 NE, 16,5 ± 1,71 NE, 13,8 ± 1,29 NE, 16,8 ± 1,97 NE, 17,3 ± 1,62 NE. Der Gruppenmittelwert beträgt 16,38 ± 2,22 NE. Gegenüber Gruppe II ist keine Kerngrößenzunahme zu verzeichnen.

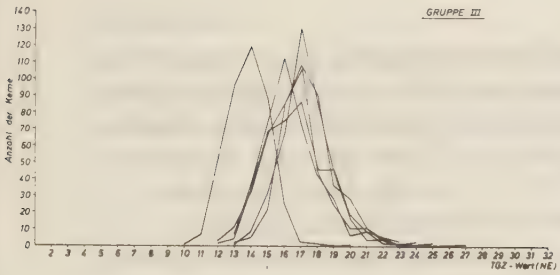

Abb. 6 Verteilungskurven der in Gruppe III zusammengefaßten Individuen

Gruppe IV

Diese Gruppe zeigt ein einheitliches Kurvenbild in der Darstellung der Kerndurchmesser. Die maximalen Häufigkeiten liegen bei 16 NE, 17 NE, 17 NE, 17 NE, 18 NE, 20 NE. Die individuellen Mittelwerte liegen bei 17,4 ± 2,69 NE, 17,4 ± 2,o3 NE, 17,5 ± 1,83 NE, 17,2 ± 1,87 NE, 18,3 ± 2,o2 NE, 18,6 ± 1,85 NE. Der Gruppenmittelwert beträgt 17,7 ± 2,13 NE. Gegenüber der Gruppe III ist eine Kerngrößenzunahme erfolgt.

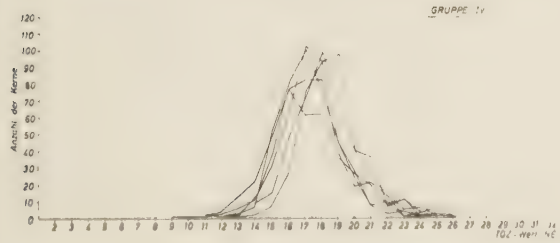

Abb. 7 Verteilungskurven der in Gruppe IV zusammengefaßten Individuen

Gruppe V

Die Kurven liegen wieder gestreut, die maximalen Häufigkeiten liegen bei 15 NE, 16 NE, 16 NE, 17 NE, 17 NE, 18 NE. Die individuellen Mittelwerte liegen bei 16,o ± 1,96 NE, 18,3 ± 2,63 NE, 17,7 ± 2,34 NE, 16,9 ± 2,43 NE, 18,7 ± 3,17 NE, 18,5 ± 2,19 NE. Der Gruppenmittelwert beträgt 17,69 ± 2,65 NE. Gegenüber Gruppe IV ist keine Veränderung der Kerndurchmesser festzustellen.

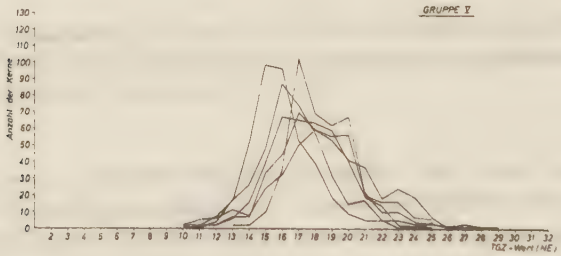

Abb. 8 Verteilungskurven der in Gruppe V zusammengefaßten Individuen

Gruppe VI

Die Kurven liegen gestreut. Die maximalen Häufigkeiten liegen bei 16 NE, 17 NE, 17 NE, 17 NE, 18 NE, 19 NE. Die individuellen Mittelwerte betragen 17,9 ± 1,83 NE, 17,3 ± 1,5o NE, 16,1 ± 2,40 NE, 19,6 ± 2,o4 NE, 17,6 ± 1,73 NE, 16,3 ± 1,87 NE.
Der Gruppenmittelwert beträgt 17,46 ± 2,23 NE.
Betrachtet man die Mittelwertkuve (siehe Abb. 14), so läßt sich gegenüber Gruppe V eine leichte Kerngrößenabnahme feststellen.

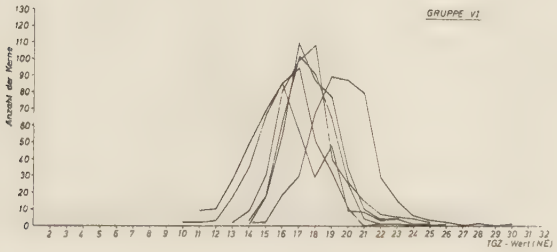

Abb. 9 Verteilungskurven der in Gruppe VI zusammengefaßten Individuen

Gruppe VII

Es zeigt sich ein gestreutes Kurvenbild und gegenüber Gruppe VI ist es zu einer deutlichen Kerngrößenreduzierung gekommen : die maximalen Häufigkeiten liegen bei 13 NE, 14 NE, 14 NE, 15 NE, 15 NE, 19 NE. Die individuellen Mittelwerte betragen 14,1 ± 2,o3 NE, 13,7 ± 1,47 NE, 18,5 ± 1,8o NE, 15,6 ± 1,57 NE, 13,3 ± 1,31 NE, 15,4 ± 1,17 NE.
Der Gruppenmittelwert beträgt 15,1o ± 2,35 NE.

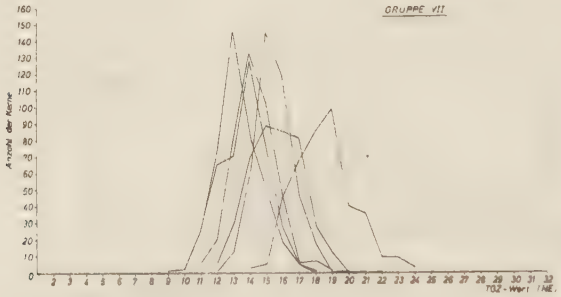

Abb. 10 Verteilungskurven der in Gruppe VII zusammengefaßten Individuen

Gruppe VIII

Die wiederum einheitliche Kurvenschar zeigt ihre maximalen Häufigkeiten bei 14 NE, 14 NE, 14 NE, 15 NE, 16 NE, 16 NE. Die individuellen Mittelwerte betragen 14,4 ± 1,99 NE, 15,3 ± 1,40 NE, 14,o ± 1,3o NE, 15,1 ± 1,93 NE, 15,5 ± 1,52 NE, 14,4 ± 1,84 NE. Der Gruppenmittelwert beträgt 14,77 ± 1,77 NE.
Die Werte zeigen, daß auch in dieser Gruppe noch eine Kerngrößenabnahme besteht.

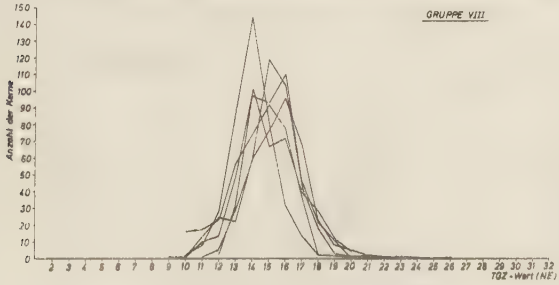

Abb. 11 Verteilungskurvem der in Gruppe VIII zusammengefaßten Individuen

Gruppe IX

Auch in dieser Gruppe, deren Kurvenschar weiter zu kleineren TGZ Werten gewandert ist, läßt sich noch eine Kerngrößenabnahme feststellen : die maximalen Häufigkeiten liegen bei 12 NE, 12 NE, 13 NE, 13 NE, 14 NE, 14 NE. Gegenüber Gruppe VIII haben die Kerndurchmesser noch weiter abgenommen, was auch durch die individuellen Mittelwerte zum Ausdruck kommt :
12,6 ± 1,52 NE, 12,9 ± 1,23 NE, 12,8 ± 1,34 NE, 14,3 ± 1,72 NE, 11,8 ± 1,o7 NE, 13,9 ± 1,43 NE.
Der Gruppenmittelwert beträgt 13,o5 ± 1,62 NE.

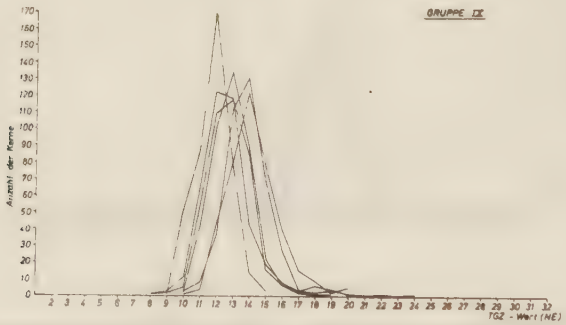

Abb. 12 Verteilungskurven der in der Gruppe IX zusammengefaßten Individuen.

Gruppe X

In dieser Gruppe zeigt das Kurvenbild wieder eine größere Streuung. Die maximalen Häufigkeiten liegen bei 11 NE, 12 NE, 13 NE, 14 NE, 14 NE, 14 NE. Eine Kurve zeigt deutlich neben einer maximalen Häufigkeit bei 14 NE, noch eine relative Häufigkeit bei 17 NE. Auch die individuellen Mittelwerte, die 11,93 ± 1,68 NE, 11,7 ± 1,56 NE, 17,8 ± 2,66 NE, 14,4 ± 1,74 NE, 13,8 ± 1,83 NE, 13,9 ± 1,23 NE betragen, zeigen, daß in dieser Gruppe offenbar ein Trend zur Kerngrößenzunahme beginnt.
Der Gruppenmittelwert beträgt 13,93 ± 2,72 NE.

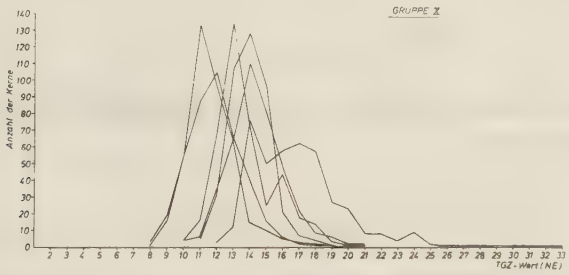

Abb. 13 Verteilungskurven der in der Gruppe X zusammengefaßten Individuen

Statistische Auswertung

Methoden und Ergebnisse

Zur statistischen Überprüfung der beschriebenen Kerngrößenänderungen in den untersuchten Lebensabschnitten, wurden folgende statistische Methoden angewandt :

I. Hierarchische Varianzanalyse (siehe Tab. 5 u. 6)

Die Varianzanalyse zeigt, daß zumindest zwischen zwei Gruppen statistisch gesicherte Unterschiede nachweisbar sind :

$$F = 7{,}64 \quad (F_{10;55;p = \leq 1\,\%} : 2{,}66)$$

Der zweite Testquotient liegt weit höher als der Grenzwert von

$$F = 227{,}04$$
$$(F_{55;26334;\ p = \leq 1\,\%} : 1{,}52)$$

so daß zumindest zwischen zwei Individuen einer Gruppe hochsignifikante Unterschiede gesichert sind.

Berechnungsweg

1. Unterschiede zwischen den Gruppen O-X :

$$SAQ : \sum_{i=1}^{11} \frac{T^2_{i,\#}}{2400} - \frac{(\sum T...)^2}{2400 \cdot 11}$$

$$FG : 11-1$$

2. Unterschiede zwischen den Individuen innerhalb der Gruppen :

$$SAQ : \sum_{i=1}^{11} \sum_{j=1}^{6} \frac{T^2_{ij.}}{400} - \sum_{i=1}^{11} \frac{T^2_{i..}}{2400}$$

FG : 11.(6-1)

<u>Rest :</u>

$$SAQ : \sum_{i=1}^{11} \sum_{j=1}^{6} \sum_{n=1}^{400} x^2_{ij} - \sum_{i=1}^{11} \sum_{j=1}^{6} \frac{T^2_{ij.}}{400}$$

FG : 11.6.399

<u>insgesamt :</u>

$$SAQ : \sum_{ijn}^{11;6;400} (x_{ijn} - \bar{\bar{x}})^2$$

FG : (2400.11) - 1

Tab. 5

Varianzanalyse

Art der Unterschiede	SAQ	FG	MAQ	Ch	F	p
Zwischen den Gruppen :	76.764	10	7.676,4	fix	7,64	<1% (2,66)
Zwischen den Individuen innerhalb der Gruppen	55.196	55	1.003,6	random	227,04	<1%
Rest	116.596	26.334	4,42	+		
Insgesamt	248.556	26.399				

SAQ = Summe der Abweichungsquadrate
MAQ = mittlere Abweichungsquadrate
FG = Freiheitsgrade
Ch = Charakter
F = Testquotient
p = Irrtumswahrscheinlichkeit

ab. 6 Varianzanalyse

ruppe	Mittelwert $\bar{x} = (\sum_{j=1}^{n} x_j)/n$	Summe $\sum_{j=1}^{k} f_j \cdot x_j$	$(\text{Summe})^2$	Summe der Abweichungsquadrate $Sxx \sum_{j=1}^{k} (x_j - \bar{x})^2$
1)	13,93	5571	31036041	1590,89
2)	16,16	6465	41796225	2404,44
3)	10,92	4371	19105641	1846,89
4)	16,21	6485	42055225	3276,95
5)	15,90	6361	40462321	1301,19
6)	11,56	4626	21399876	766,31
nsgesamt	14,11		195855329	11186,67
1)	11,01	4406	19412836	869,91
2)	12,44	4976	24760576	834,56
3)	13,73	5494	30184036	1097,91
4)	13,62	5451	29713401	1687,49
5)	14,98	5992	35904064	1879,84
6)	13,09	5238	27436644	1568,39
nsgesamt	13,14		167411557	7938,10
I 1)	15,41	6163	37982569	990,56
2)	17,11	6844	46840336	2291,16
3)	13,21	5284	27920656	1060,36
4)	17,73	7095	50339025	2809,43
5)	18,35	7340	53875600	3687,00
6)	17,85	7140	50979600	1725,00
nsgesamt	16,61		267937786	12563,51

III 1)	16,31	6525	42575625	2523,93
2)	17,49	6998	48972004	1173,99
3)	16,53	6615	43758225	1327,43
4)	13,83	5534	30625156	669,11
5)	16,82	6730	45292900	1545,75
6)	17,31	6927	47983329	1044,68
Insgesamt	16,38		259207239	8284,89
IV 1)	17,4o	6963	48483369	2894,58
2)	17,39	6958	48413764	1645,59
3)	17,5o	7002	49028004	1335,99
4)	17,21	6885	47403225	1392,93
5)	18,27	7308	53406864	1620,84
6)	18,57	7429	55190041	1369,89
Insgesamt	17,72		301925267	10259,82
V 1)	16,o5	6421	41229241	1531,89
2)	18,27	7309	53421481	2631,29
3)	17,72	7089	50253921	2194,19
4)	16,86	6744	45481536	2358,16
5)	18,69	7479	55935441	4022,39
6)	18,55	7422	55086084	1912,79
Insgesamt	17,69		301407704	14650,71
VI 1)	17,9o	7163	51308569	1337,58
2)	17,28	6914	47803396	899,51
3)	16,15	6463	41770369	2309,o7
4)	19,57	7827	61261929	1670,17
5)	17,57	7030	49420900	1197,75
6)	16,33	6533	42680089	1369,77
Insgesamt	17,46		294245252	8810,85

VII	1)	14,11	5647	31888609	1645,47
	2)	13,67	5470	29920900	863,75
	3)	18,50	7401	54774801	1297,99
	4)	15,60	6243	38975049	989,37
	5)	13,30	5321	28313041	686,39
	6)	15,45	6183	38229489	541,27
Insgesamt		15,10		222101889	6024,24
VIII	1)	14,37	5747	33028009	1590,97
	2)	15,28	6112	37356544	792,64
	3)	14,04	5618	31561924	671,19
	4)	15,10	6040	36481600	1492,00
	5)	15,46	6187	38278969	921,57
	6)	14,42	5768	33269824	1351,44
Insgesamt		14,77		209976870	6819,81
IX	1)	12,63	5054	25542916	920,71
	2)	12,95	5183	26963489	606,28
	3)	12,78	5112	26132544	712,64
	4)	14,28	5714	32649796	1185,51
	5)	11,81	4725	22325625	440,94
	6)	13,90	5562	30935884	812,39
Insgesamt		13,05		164450214	4678,47
X	1)	11,93	4775	22800625	1125,43
	2)	11,71	4687	21967969	977,07
	3)	17,80	7121	50708641	2831,39
	4)	14,39	5757	33143049	1203,37
	5)	13,79	5517	30437289	1345,77
	6)	13,99	5596	31315216	687,96
Insgesamt		13,93		190372789	8170,99

Gesamtsumme 407994

Gesamtsumme der Abweichungsquadrate 99388,06

Gesamtsumme der Quadrate 2574891896

II. Tukey-Test (siehe Tab. 7,8)

Mit der Varianzanalyse konnte festgestellt werden, daß statistisch gesicherte Unterschiede zwischen den Gruppen nachweisbar sind. Darüber, zwischen welchen Gruppen die Unterschiede signifikant sind, lassen sich mit Hilfe des Tukey-Testes Aussagen machen.
Der Trennfaktor T wurde wie folgt berechnet :

Irrtumswahrscheinlichkeit	: $\alpha < 0{,}01$ ($p \geq 1\%$)
Testquotient für $\alpha < 0{,}01$ (GUENTHER, 1964)	: $q = 5{,}50$
Freiheitsgrade	: 11 und 15
Trennfaktor T	: $T = \frac{1}{\sqrt{b.n}} \cdot q$
	b = Anzahl der Individuen pro Gruppe = 6
	n = Anzahl der Messungen pro Gruppe = 400
Grenzwert Δ	: $\Delta = T.MAQ_i$

Dabei zeigte sich folgendes Ergebnis :
Gesicherte Unterschiede lagen vor, wenn $\Delta \geq 3{,}55$ war.
Anhand der Tab. 7 kann man gesicherte Unterschiede zwischen Gruppe IV und IX, V und IX, VI und IX, II und IX,
IV und I, V und I , VI und I , IV und X,
V und X ,IV und O , V und O
feststellen. Zwischen allen anderen Gruppen lagen dagegen keine gesicherten Unterschiede vor (siehe auch Tab. 8).

Tab. 7 Darstellung gesicherter und nicht gesicherter Unterschiede zwischen den Gruppen O - X

Gruppe											
X	=	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-
IX	-	-	+	-	+	+	+	-	-	-	-
VIII	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
VII	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
VI	-	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-
V	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+
IV	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+
III	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
II	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
I	-	-	-	-	+	+	+	-	-	+	-
O	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-
-	O	I	II	III	IV	V	VI	VII	VII	IX	X
										Gruppe	

+ = gesicherte Unterschiede

- = nicht gesicherte Unterschiede

Tab. 8

T u k e y - Test

Gruppe	Mittel-wert	$\bar{x}_{ij}-\bar{x}_{IX}$	$\bar{x}_{ij}-\bar{x}_{I}$	$\bar{x}_{ij}-\bar{x}_{X}$	$\bar{x}_{ij}-\bar{x}_{O}$	$\bar{x}_{ij}-\bar{x}_{VIII}$	$\bar{x}_{ij}-\bar{x}_{VII}$	$\bar{x}_{ij}-\bar{x}_{III}$	$\bar{x}_{ij}-\bar{x}_{II}$	$\bar{x}_{ij}-\bar{x}_{VI}$	$\bar{x}_{ij}-\bar{x}_{V}$
IV	17,72	4,67	4,58	3,79	3,61	2,95	2,62	1,34	1,11	0,26	0,03
V	17,69	4,64	4,55	3,76	3,58	2,92	2,59	1,31	1,08	0,23	-
VI	17,46	4,41	4,32	3,53	3,35	2,69	2,36	1,08	0,85	-	-
II	16,61	3,56	3,47	2,68	2,50	1,84	1,51	0,23	-	-	-
III	16,38	3,33	3,24	2,45	2,27	1,01	1,28	-	-	-	-
VII	15,10	2,05	1,96	1,17	1,99	0,33	-	-	-	-	-
VIII	14,77	1,72	1,63	0,84	0,06	-	-	-	-	-	-
O	14,11	1,06	0,97	0,18	-	-	-	-	-	-	-
X	13,93	0,08	0,79	-	-	-	-	-	-	-	-
I	13,14	0,09	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IX	13,05	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

$$T = \frac{1}{\sqrt{2400}} \cdot 5{,}50$$

$$\Delta \geqq \frac{5{,}5}{\sqrt{2400}} \cdot \sqrt{1003{,}6}$$

$$\Delta \geqq 3{,}55624$$

III. Mittelwerte der Individuen, Standardabweichungen der Individuen (S_{xI} = intraindividuelle Standardabweichungen) Standardabweichungen der Mittelwerte der Individuen (S_{xM}) Mittelwerte der Gruppen, Standardabweichungen der Gruppen (S_{xG} = interindividuelle Standardabweichungen), Standardabweichungen der Gruppenmittelwerte ($S_{\bar{x}}$), Schiefe und Variationskoeffizient.

Die Gruppenmittelwerte mit ihren Standardabweichungen ($S_{\bar{x}}$) und den Konfidenzbereichen, innerhalb derer bei Normalverteilung 99% der Mittelwerte zu erwarten sind, werden in Tab. 9 aufgeführt. Abb 14 zeigt die Gruppenmittelwerte, die Gruppenstandardabweichungen und die Standardabweichungen der Mittelwerte innerhalb einer Gruppe (siehe Tab. 9).

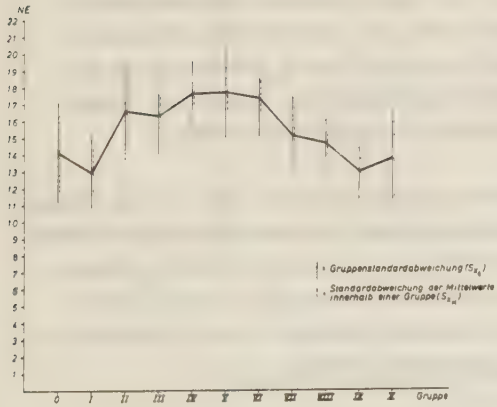

Abb. 14 Gruppenmittelwerte S_{xG}, S_{xM}

Dabei fällt folgender Trend auf :

Die praepartale Kerngrößenzunahme wechselt mit einer postpartalen Kerngrößenabnahme ab, bis es nach der vorletzten Gruppe wieder zu einer Kerngrößenzunahme kommt, was aber mit dem Tukey-Test nicht zu sichern war.

Mit abnehmender Kerngröße kommt es zu einer immer deutlicheren Unifizierung der Kerne, was durch die kleineren Streuungen in den jeweiligen Gruppen zum Ausdruck kommt. Mit steigender Kerngröße, d.h. mit zunehmender Zellaktivität nimmt auch die Streubreite zu, bis bei Gruppe V mit einer S_x von $\pm$ 2,65 NE das Maximum erreicht ist. Gruppe VI, VII, VIII, IX zeigen entsprechend der obigen Aussage kleinere Streuungen, bei Gruppe X nimmt in gleichem Maße wie die Kerngröße auch die Streuung zu.

Gegenüber den Gruppenstandardabweichungen weisen die S_{xM}-Werte ein etwas anderes Verhalten auf. Die einzelnen Werte zeigen zwar auch praepartale Größenzunahme, jedoch ist der höchste Wert im mittleren Teil der Gruppenmittelwertkurve nicht bei Gruppe V, sondern erst bei Gruppe VII erreicht. Gruppe VIII und IX zeigen, wie auch die S_{xG}-Werte eine Abnahme und bei Gruppe X kommt es ebenfalls wieder zu einem Anstieg der interindividuellen Standardabweichung.

Es fällt an der Gruppenmittelwertkurve auf, daß es von Gruppe O zu Gruppe I zu einer anscheinenden Kernverkleinerung kommt. Dieser Eindruck wird bestärkt durch die S_{xM}- und S_{xG}-Werte, die jeweils in Gruppe O größer als in Gruppe I sind. Ein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe O und I konnte im Tukey-Test jedoch nicht gesichert werden.

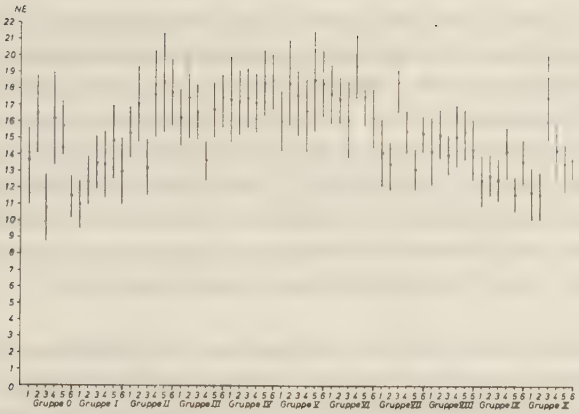

Abb. 15 Mittelwert und Standardabweichung der Individuen (S_{x_J})

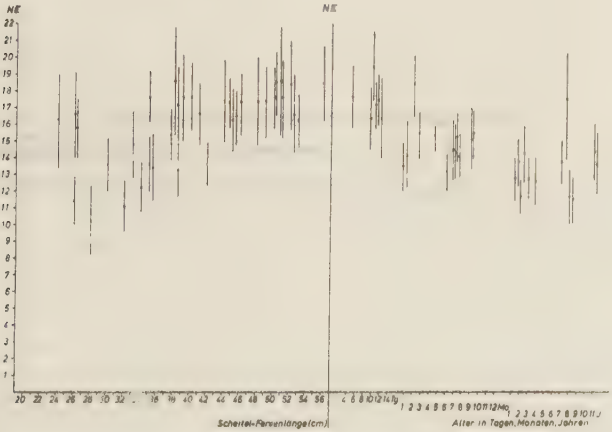

Abb. 16 Mittelwert und Standardabweichung (S_{x_J}) in Abhängigkeit von der Scheitel-Fersen-Länge und des Alters der Individuen

Abb. 15 und 16 stellen jeweils die Mittelwerte der einzelnen Individuen, sowie deren Standardabweichungen (S_{xI}) in Abhängigkeit von den Gruppen und von der Scheitel-Fersenlänge (praepartal) bzw. vom Alter (postpartal) dar. In beiden Diagrammen läßt sich derselbe Verlauf feststellen, der auch in Abb. 14 auffällt. Die Streuung um den Mittelwert der Individuen erklärt, warum der Unterschied zwischen den Gruppen, der anhand der Gruppenmittelwerte zu bestehen scheint, nicht in allen Fällen signifikant ist.

Es interessierte, ob die Darstellung der Schiefen (Abweichung des Kurventyps von der Normalverteilungskurve, wie sie auftritt, wenn die Gruppe in sich inhomogen ist) einen charakteristischen Verlauf aufweisen, der vielleicht einen Rückschluß auf Gesetzmäßigkeiten im Kernwachstum der Individuen zuließe.

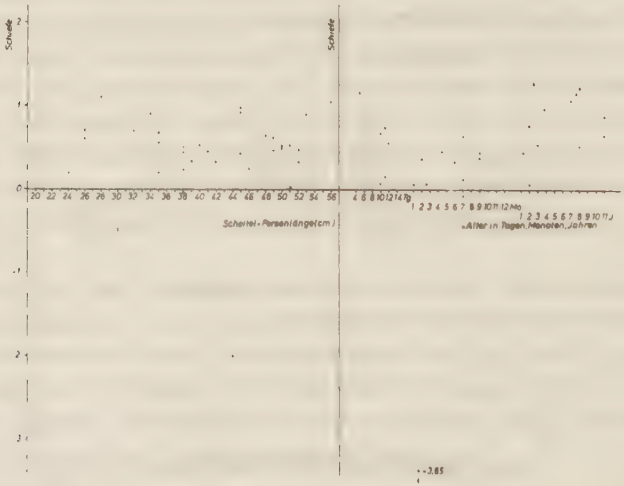

Abb. 17 Schiefe in Abhängigkeit von der Scheitel-Fersenlänge und vom Alter der Individuen

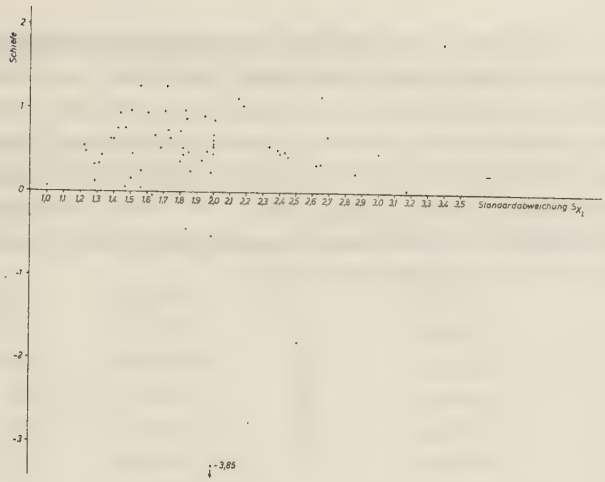

Abb. 18 Schiefe in Abhängigkeit von der Standardabweichung S_{x_J}

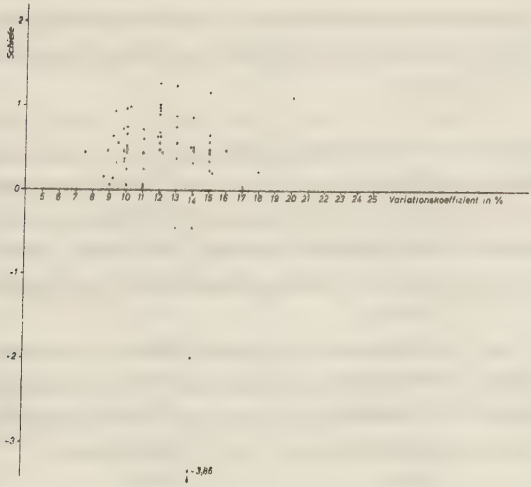

Abb. 19 Schiefe in Abhängigkeit vom Variations-Koeffizient

Abb. 17, 18 und 19 zeigen die Schiefe in Abhängigkeit von der Scheitel-Fersenlänge bzw. vom Alter, von der Standardabweichung der Individuen (S_{xI}) und vom Variationskoeffizienten (siehe Tab.11). Dabei konnte aber keine Regel festgestellt werden : die Schiefentendenz liegt überwiegend im Bereich von 0 bis 1,27. Sechs Schiefenwerte liegen unter 0 (siehe Tab.10), wobei der Wert -1 nur in zwei Fällen unterschritten wird.

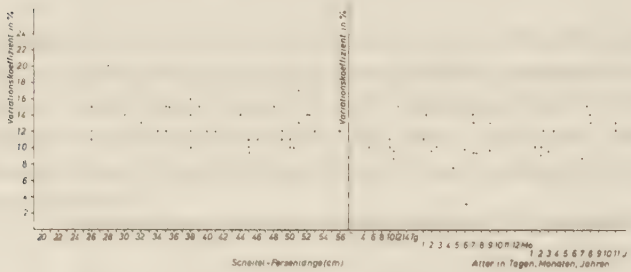

Abb. 20 Variationskoeffizient in Abhängigkeit von der Scheitel-Fersenlänge und vom Alter der Individuen

Abb. 20 zeigt den Variationskoeffizienten in Abhängigkeit von der Scheitel-Fersenlänge bzw. vom Alter der Individuen. Anhand des Variationskoeffizienten (Verhältnis von S_{xI} zum Mittelwert) kann geprüft werden, ob große Kerne auch eine relativ große Standardabweichung aufweisen.

Die Werte, die überwiegend in einem Bereich zwischen 9% und 16% liegen (drei Werte liegen über 16% - maximal 20% - ein Wert unter 8%) lassen eine solche Gesetzmäßigkeit in unserem Untersuchungsmaterial nicht auftreten.

Tab. 9 $S_{\bar{x}}$, $S_{\bar{x}} \cdot 2{,}96$, S_{xG}, S_{xM}

	$S_{\bar{x}}$	$S_{\bar{x}} \cdot 2{,}96$ (Vertrauensbereich 99 %)
Gruppe O	0,10550	0,31228
Gruppe I	0,08992	0,26616
Gruppe II	0,11145	0,32989
Gruppe III	0,09112	0,26972
Gruppe IV	0,10245	0,30325
Gruppe V	0,12223	0,36180
Gruppe VI	0,09489	0,28087
Gruppe VII	0,07796	0,23076
Gruppe VIII	0,08330	0,24657
Gruppe IX	0,06908	0,20448
Gruppe X	0,09408	0,27848

	S_{xG}	S_{xM}
Gruppe O	3,068	2,389
Gruppe I	2,192	1,341
Gruppe II	2,901	1,952
Gruppe III	2,219	1,328
Gruppe IV	2,129	0,555
Gruppe V	2,649	1,045
Gruppe VI	2,227	1,239
Gruppe VII	2,355	1,908
Gruppe VIII	1,766	0,576
Gruppe IX	1,621	0,898
Gruppe X	2,718	2,197

S_{x_G} = Gruppenstandardabweichung

S_{x_M} = Standardabweichung der Mittelwerte innerhalb einer Gruppe

Tab. 10 S_{x_I} und Schiefe der Individuen

Gruppe 0	S_{x_I}	1,997	Schiefe	-0,526
		2,455		0,420
		2,151		1,117
		2,865		0,223
		1,806		0,721
		1,386		0,648
Gruppe I	S_{x_I}	1,476	Schiefe	0,772
		1,446		0,944
		1,659		0,699
		2,056		0,596
		2,170		0,868
		1,983		0,211
Gruppe II	S_{x_I}	1,576	Schiefe	-0,246
		2,396		0,505
		1,630		-0,042
		2,653		0,342
		3,034		0,475
		2,079		0,569
Gruppe III	S_{x_I}	1,824	Schiefe	0,430
		2,515		-2,065
		1,715		0,977
		1,295		0,317
		1,968		0,499
		1,618		0,949

Gruppe IV	S_{x_I}	2,693	Schiefe	0,661
		2,031		0,466
		1,830		0,515
		1,868		0,256
		2,019		0,604
		1,853		0,498
Gruppe V	S_{x_I}	1,959	Schiefe	0,909
		2,633		0,311
		2,345		0,573
		2,431		0,493
		3,175		0,014
		2,189		1,049
Gruppe VI	S_{x_I}	1,831	Schiefe	0,994
		1,501		0,171
		2,406		0,474
		2,046		0,693
		1,732		0,736
		1,871		0,079
Gruppe VII	S_{x_I}	2,032	Schiefe	-3,852
		1,471		0,061
		1,806		0,389
		1,577		0,061
		1,313		0,345
		1,167		0,450

Gruppe VIII	S_{x_I}	1,997	Schiefe	-0,046
		1,409		0,633
		1,297		0,110
		1,934		0,395
		1,520		0,451
		1,840		-0,452
Gruppe IX	S_{x_I}	1,518	Schiefe	0,979
		1,234		0,567
		1,336		0,439
		1,720		1,277
		1,074		0,061
		1,426		0,767
Gruppe X	S_{x_I}	1,679	Schiefe	0,526
		1,564		1,241
		2,664		1,170
		1,737		0,620
		1,835		0,883
		1,234		0,485

Tab. 11 Variationskoeffizient in %

Gruppe O	Gruppe I	Gruppe II
0,14	0,13	0,1o
0,15	0,12	0,14
0,2o	0,12	0,12
0,18	0,15	0,15
0,11	0,14	0,16
0,12	0,15	0,12

Gruppe III	Gruppe IV	Gruppe V
0,11	0,15	0,12
0,14	0,12	0,14
0,1o	0,1o	0,13
0,o94	0,11	0,14
0,12	0,11	0,17
0,o93	0,1o	0,12

Gruppe VI	Gruppe VII	Gruppe VIII
0,1o	0,14	0,14
0,o86	0,11	0,o92
0,15	0,o97	0,o92
0,1o	0,1o	0,13
0,o98	0,o98	0,o98
0,11	0,o75	0,13

Gruppe IX	Gruppe X
0,12	0,14
0,o95	0,13
0,1o	0,15
0,12	0,12
0,o9o	0,13
0,1o	0,o88

D i s k u s s i o n

Wie die statistische Auswertung der Kerngrößenänderung in unserem Material in Abhängigkeit zum untersuchten Lebensalter zeigt, konnten deutliche Tendenzen zur Kerngrößenzu- und abnahme im Laufe der Entwicklungsstufen der untersuchten Individuen festgestellt werden. Betrachtet man zunächst die Verteilungskurven der insgesamt 66 Individuen, eingeordnet in 11 Gruppen zu je 6, so kommt es nach dem sechsten Fetalmonat zu einer stetigen Größenzunahme der Zellkerne, bis praepartal die maximalen Kerngrößen erreicht sind. Bei fraglich verlängerter Schwangerschaft scheint eine Kerninvolution einzutreten. Diese Kerninvolution ist in der postpartalen Phase statistisch gesichert (Gruppe VI/IX). Im 1. - 7. Lebensjahr wird annähernd wieder der Wert des 6. - 7. Fetalmonates erreicht. Erst nach dem 7. Lebensjahr ist wieder ein leichter Kerngrößenanstieg zu verzeichnen, der jedoch wegen des gleichzeitigen Anstiegs der Streuung im Tukey-Test nicht gesichert werden kann.

LAUB (1970) konnte erstmals zeigen, daß - im Gegensatz zur bisherigen Meinung - das fetale Endometrium corporis uteri eine zwar schwache, aber histochemisch faßbare Aktivität aufweist. Er stellte eine praepartal zunehmende histochemische Aktivität fest, die postpartal auf Nullwerte absank, um dann in der Praemenarche wieder aufzutreten. Auch karyometrische Studien von TIETZE et al. (1969/70) bestätigen eine Dynamik der Drüsenzellkerne im Endometrium während der Fetal-, Neonatal- und Adolescentenperiode.

Vergleichende allometrische, histochemische und karyometrische Untersuchungen am Endometrium corporis liegen nicht vor. Sie wurden jedoch von HIERSCHE et al. (1969) und

HIERSCHE (1969), am cervikalen Drüsenfeld vorgenommen. Hierbei konnten die Autoren an dem langzeitfixierten Material eine Relation zwischen Wachstum, nicht aber zwischen Sekretion und Kerngrößenänderung feststellen. Vergleicht man die von HIERSCHE et al. (1969), HIERSCHE (1969) bzw. TIETZE et al. (1969) dargestellten zeitabhängigen Kerngrößenänderungen im cervikalen und corporalen Drüsenfeld des Uterus mit unseren Ergebnissen, so findet man übereinstimmende Tendenzen : Kerngrößenzunahme um den 6. Fetalmonat mit Maximum zum Zeitpunkt der Geburtsreife. Anschließend nehmen die Kerndurchmesser ab, bis ca. zum ersten Lebensjahr. Von diesem Zeitpunkt bis zum Ende des 7. Lebensjahres sieht man keine Kerngrößenänderung; erst danach nimmt der Durchmesser wieder zu.

Größenvergleiche zwischen Zellkernen von Erwachsenen und Feten zeigten unterschiedliche Ergebnisse : so fand man an Leber, Hodenzwischenzellen und Spinalganglien bei Erwachsenen größere Zellkernvolumina als bei Feten und Neugeborenen (JAKOBJ, 1931; WÜSTENFELD und KATTNER, Zusammenfassung : KRANTZ, 1951). Größere Zellkerne als bei Erwachsenen fanden WERMEL und IGNATJEWA (1932 a,b) in den Nierenhauptstückepithelien von Feten. WÜSTENFELD (1968) ist der Meinung, daß fetale Kerne immer kleiner als adulte seien.

Diese widersprüchlichen Ergebnisse sind vielleicht dadurch zu erklären, daß aufgrund der zeitraubenden Meßtechniken nur relativ wenig Kerne gemessen wurden. Auch können organspezifische Differenzen der Zellkerngröße die unterschiedlichen Ergebnisse in dem Vergleich zwischen Feten und Erwachsenen verursacht haben.

Da unser Material einer Langzeitfixierung unterworfen wurde, kann bei der Kernvergrößerung das funktionelle Kernödem (BENNIGHOFF, 1951) kaum eine Rolle spielen, sondern es handelt sich hier wohl um eine Endomitose im Sinne GEITLERs (1953, Zusammenfassung : HIERSCHE, 1969).

Bis heute sind aber die Faktoren nicht gesichert, die am Uterus eine solche endomitotisch bedingte Kerngrößenänderung hervorrufen können.

Zur Diskussion stehen zwei Möglichkeiten :
Erstens die in der Schwangerschaft stark erhöhten mütterlichen Östrogene. Zweitens organspezifische Botenstoffe, "Chalunes" genannt (BULLOUGH, LAURENCE, IVERSON und ELGJ, 1967).

Der proliferative Einfluß der Östrogene auf das Müller'sche Epithel ist bekannt. So könnte der in der Schwangerschaft stark erhöhte Östrogenspiegel der Mutter die präpartale Kerngrößenzunahme und seine postpartale Reduzierung die Abnahme verursachen (ROY und Mc KAY, 1962). DICZFALUSY (1968) konnte aber zeigen, daß im fetalen Organismus ein Abbau bzw. eine Inaktivierung der Östrogene stattfindet. Darüber hinaus erklärt dies nicht die von LAUB,1970 gesicherte unterschiedliche, histochemisch und karyometrisch faßbare Aktivität zwischen Cervix und Corpus uteri.
Ohne Zweifel spielen hier lokale Faktoren eine Rolle :
In diesem Zusammenhang sind die von BULLOUGH, LAURENCE, IVERSON und ELGJ (1967) entdeckten "Chalunes" zu diskutieren. Sie beeinflussen spezifisch das Wachstum eines Organs bzw. eines Organabschnittes. So könnte man annehmen, daß es ebensolche Stoffe sind, die das Wachstum der Zellen im zytogenen Stroma des Fundus uteri steuern, jedoch ist die Kybernetik dieser Stoffe bisher noch unbekannt.

In Verbindung mit den vorliegenden Veröffentlichungen, insbesondere aber auch unter Berücksichtigung der festgestellten zeitabhängigen Kerngrößenänderungen in unterschiedlichen Entwicklungsphasen bei Fet, Säugling und Kind spricht viel dafür, daß die von uns erfaßte und statistisch gesicherte Schwankung des Kerndurchmessers wachstumsbedingt ist.

Zusammenfassung

Nach karyometrischen und histochemischen Untersuchungen an der Drüsenzelle des Endometrium cervicis et corporis uteri war es die Aufgabe dieser Arbeit, mit Hilfe der Karyometrie die Wachstumsverhältnisse der Zellkerne im zytogenen Stroma des Fundus uteri aufzuklären. Es wurden 66 Uteri, eingeteilt in 11 Gruppen, von denen jede einer gewissen Altersstufe entsprach, untersucht. Mit dem TGZ-Gerät wurde das große Kernmaterial vermessen und Größenklassen zugeordnet. Die Ergebnisse wurden statistisch überprüft und es ergab sich folgendes Bild :

Die fetalen Stromazellkerne zeigen mit zunehmendem Fetalalter eine dauernde Vergrößerung, bis im 10. Schwangerschaftsmonat ein Maximum erreicht ist. Postpartum kommt es dann zu einer Kerngrößenabnahme bis zum ca. 1. Lebensjahr. Von diesem Alter bis zum 7. Lebensjahr ist keine Kerngrößenänderung festzustellen. Erst bei Mädchen zwischen dem 8. und 11. Lebensjahr, also im Stadium der Prämenarche kommt es wieder zu einer Kerngrößenzunahme, die jedoch statistisch nicht zu sichern ist. Es ist wahrscheinlich, daß die Kerngrößenänderung Ausdruck einer unterschiedlichen Wachstumsintensität des corporalen Uterus ist.

Literaturverzeichnis

1. AREY, L.B. :
Developmental Anatomy.
5. Aufl., Philadelphia 1949

2. BEAMS, H.W. and R.L. KING :
The origin of binucleate and large mononucleate cells in the liver of the rat.
Anat.Rec. 83, 281-285 (1942)

3. BENNINGHOFF, A. :
Funktionelle Kernschwellung und Kernschrumpfung.
Anat.Nachr. 1, 50-52 (1949/51)

4. BULLOUGH, W.S., E.B. LAURENCE, O.H. IVERSON and K. ELGJO :
The vertebrate epidermal chalone.
Nature (London), 214, 578-580 (1967)

5. DICZFALUSY, E. :
Persönliche Mitteilung 1968

6. DICZFALUSY, E. und C. LAURITZEN :
Die Östrogene beim Menschen.
Berlin-Heidelberg-New York 1959

7. DICZFALUSY, E., O. CASSMER, C. ALONSO and M.de MIQUEL :
Oestrogen metabolism in the human foetus.
III. Mitt.
Act.endocr.(Kopgenhagen) 38, 31-49 (1961)

8. DICZFALUSY, E., O. CASSMER, C. ALONSO, M.de MIQUEL and B. WESTIN :
Oestrogen metabolism in the human foetus.
II. Mitt.
Act.endocr. (Kopenhagen) 37, 516-528 (1961)

9. DHOM, G., W. ROSS und K. WIDOK :
Die Nebenniere des Feten und des Neugeborenen.
Beitr.path.Anat. 119, 177-216 (1958)

10. EULIG, H.-G. und F. MOND :
Der Einfluß der Fixierung auf das Kernvolumen.
Z.wiss.Mikr. 61, 201-209 (1952/53)

11. FEDERLIN, K. und E. KÖSTER :
Der Einfluß verschiedener Fixierungsmittel auf die Kerngröße.
Frankfurt.Z.Path. 65, 493-502 (1954)

12. FREERKSEN, E. :
Ein neuer Beweis für das rhythmische Wachstum der Kerne durch vergleichende volumetrische Untersuchungen an den Zellkernen von Meerschweinchen und Kaninchen.
Z.Zellf. 18, 362-399 (1933)

13. GEITLER, L. :
Endomitose und endomitotische Polypoidisierung.
Wien 1953

14. GUENTHER, W.G. :
Analysis of Variance.
Englewood Cliffs, N.Y., 1964

15. HIERSCHE, H.-D. :
Funktionelle Morphologie des fetalen und kindlichen cervikalen Drüsenfeldes.
Habil.-Schr. Mainz 1969

16. HIERSCHE, H.-D., H. FASSL und K. MARTIN :
Allometrische Studien am foetalen, neonatalen und adulten Uterus.
Arch.Gynäk. 208, 123-130 (1969)

17. INTHRAPHUVASAK, J. :
Karyometrische Untersuchungen am Drüsenfeld der Cervix uteri des Menschen von der Fetalzeit bis zum Greisenalter.
Inaug.Diss.Mainz 1969

18. JAKOBJ, W. :
Über das rhythmische Wachstum der Zelle durch Verdoppelung ihres Volumens.
Wilhelm Roux'Arch.Entwickl.-Mech. 106, 124-192 (1925)

19. JAKOBJ, W. :
Volumetrische Untersuchungen an den Zellkernen des Menschen und das allgemeine Problem der Zellkerngröße.
Verh.anat.Ges. (Jena) 40, 236-247 (1931)

20. JAKOBJ, W. :
Die Zellkerngröße beim Menschen.
Z.mikr.-anat.Forsch. 38, 161-240 (1935)

21. JAKOBJ, W. :
Die Bedeutung von Maß und Zahl im Leben der Zelle.
Naturw.Rdsch. 1, 354-361 (1948)

22. KOEPPEN, A. :
Kernvolumenmessungen mit dem Teilchengrößen-Analysator und die Anwendung der Häufigkeitsanalyse auf Zellkern-Mischkollektive.
Med.Diss. Göttingen 1963

23. KOLLINER, M. :
Messungen an den Zellen der menschlichen NNR.
Z.Anat.Entwickl.-Gesch. 70, 321-335 (1924)

24. KRANTZ, H. :
Die Kerngröße und ihre Abhängigkeit von äußeren und inneren Faktoren.
Z. Zellforsch. 35, 425-475 (1951)

25. LAUB, M. :
Funktionelle Morphologie des fetalen, neonatalen und adolescenten Endometrium, eine histochemische Studie.
Inaug.Diss. Mainz 1970

26. LUKSCH, R., K. MANDAUSOVÁ und K. REISENAUER :
Unveröffentlichte Studie.
Zit.nach : PETER, R. und K. VESÉLY :
Kindergynäkologie.
Leipzig 1966, S. 21

27. MONTGOMERY, D. :
Der Zeiss Teilchengrößen-Analysator bei der Entwicklung künstlicher Latex-Polymere.
Zeiss-Werkzeitschrift 44, 57-59 (1962)

28. PETER, R. und K. VESÉLY:
Kindergynäkologie.
Edition Leipzig 1966

29. PHILIPP, E. :
Die Schwangerschaftsveränderungen der Genitalorgane beim weiblichen Neugeborenen.
Z.Geburtsh.Gynäk. 62, 1-8 (1938)

30. PODLESCHKA, K. :
Das geburtshilfliche Gutachten im Vaterschaftsprozeß.
In : Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe, Bd. 5 hrsg. v. SCHWALM, H. und G. DÖDERLEIN
München-Berlin-Wien 1966

31. ROY, E.J. and R. MACKAY :
The concentration of oestrogens in blood during pregnancy.
J.Obstet.Gynaec.Brit.Cwlth. 69,13-17 (1962)

32. SJÖVALL, A. :
Untersuchungen über die Schleimhaut der Cervix uteri.
Acta obstet.gynec.scand.Suppl. 18, 13-203 (1938)

33. SMOLLICH, A. :
Kernvariationsstatistische Untersuchungen an den sogenannten A- und N-Zellen des Nebennierenmarks.
Z.mikr.anat.Forsch. 75, 355-367 (1966)

34. STIEVE, H. :
Der Halsteil der menschlichen Gebärmutter.
Leipzig 1927

35. STÖBER, W., H.-J. WITT und H. ARNOLD :
Teilchengrößenmessungen an anorganischen und biologischen Partikeln.
Zeiss Mitt. 8, 281 (1962)

36. TIETZE, K.W., J. INTHRAPHUVASAK und H.-D. HIERSCHE :
Die Kerngrößenbestimmung mit dem Teilchengrößenanalysator. Vergleichbarkeit und Stichproben verschiedener Untersucher.
Z.med.Labortechn. im Druck

37. VOSS, H. :
Die Kerngrößenverhältnisse in der Leber der weißen Maus.
Z.Zellforsch. 7, 187-200 (1928)

38. WERMEL, E.M. und Z.P. IGNATJEWA :
Studien über Zellgrößen und Zellwachstum.
I. Mitt. : Über die Größenvariabilität der Zellkerne verschiedener Gewebsarten.
Z.Zellforsch. 16, 674-688 (1932)a

39. WERMEL, E.M. und Z.P. IGNATJEWA :
Studien über Zellgrößen und Zellwachstum.
II. Mitt. : Über die Veränderung der Zellgröße bei Gewebsexplantation.
Z. Zellforsch. 16, 689-706 (1932)b

40. WITT, H.-J. :
Vergleichende Zellkerngrößenbestimmungen am Genitale und Mundepithelabstrich der Frau.
Habil.-Schr. Göttingen 1961

41. WITT, H.-J. :
Über Kerngrößenbestimmungen während des weiblichen Zyklus.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 22, 473 (1962)

42. WITT, H.-J. :
Karyometrie.
In : SCHMIDT-MATTHIESEN, H. (Hrsg.) :
Das menschliche Endometrium.
G. Thieme Stuttgart 1963

43. WÜSTENFELD, E. :
Experimentelle Beiträge zur Frage der Volumenänderungen und Eindringdauer in der histologischen Technik.I. Mitt.
Z.wiss.Mikr. 62, 241-247 (1955)

44. WÜSTENFELD, E. :
Experimentelle Beiträge zur Frage der Volumenänderungen und Eindringdauer in der histologischen Technik. II. und III. Mitt.
Z.wiss.Mikr. 63, 7-15 (1956)a

45. WÜSTENFELD, E. :
Experimentelle Beiträge zur Frage der Volumenänderungen und Eindringdauer in der histologischen Technik.
IV. und V. Mitt.
Z. wiss. Mikr. 63, 86-102 (1956)b

46. WÜSTENFELD, E. :
Experimentelle Beiträge zur Frage der Volumenänderungen und Eindringdauer in der histologischen Technik.
VI. Mitt.
Z. wiss.Mikr. 63, 193-209 (1957)

47. WÜSTENFELD, E. :
Über das Kernwachstum verschiedener Organe in der perinatalen Entwicklungsphase.
Anat.Anz.Suppl. 120, 25-27 (1967)

48. WÜSTENFELD, E. :
Persönliche Mitteilung 1968

49. WÜSTENFELD, E. und W. KATTNER :
Karyometrische Untersuchungen an foetalen und postpartalen Nebennieren (Meerschweinchen).
In Vorbereitung

Lebenslauf

Am 9.12.1944 wurde ich als Sohn des Ministerialrates Albert Meinen und seiner Frau Cläre geb. Muth in Linz/Rh. geboren.

Von 1952 bis 1957 besuchte ich die Katholische Geschwister Scholl-Schule in Neuwied und von 1957 bis 1966 das humanistische Görres-Gymnasium in Koblenz, wo ich am 1. März 1966 das Abitur bestand.

Im Sommersemester 1966 begann ich das Studium der Medizin an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz.
Am 6. April 1967 bestand ich die naturwissenschaftliche und am 26. September 1968 die ärztliche Vorprüfung.

Das ärztliche Staatsexamen habe ich am 10.12.1971 bestanden.

Für die Überlassung des Themas, die freundliche Hilfe und die wertvollen Hinweise bei der Arbeit bin ich Herrn Privatdozent Dr. H.-D. Hiersche zu besonderem Dank verpflichtet.

Ebenso danke ich Herrn Professor Dr.Dr. S. Koller und seinem Mitarbeiter Herrn Dr. H. Fassl für die Hilfe und Beratung bei der statistischen Auswertung.

Universitätsdruckerei
65 Mainz G. m. b. H.